

# Orsaker till dräktighetstoxikos hos tackor

*Elsa Kärrman*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:12

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## Orsaker till dräktighetstoxikos hos tackor

Causes of pregnancy toxaemia in the ewe

*Elsa Kärrman*

**Handledare:**

Anna Werner Omazic, SLU, Institutionen för husdjurens utfodring och vård  
Cecilia Kronqvist, SLU, Institutionen för husdjurens utfodring och vård

**Examinator:**

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2014

**Omslagsbild:** Carly Lesser & Art Drauglis, Wikimedia Commons

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:12  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Hyperketos, hyperketonemi, hypoglykemi, insulinresistens, insulinbrist, underutfodring, svält

**Key words:** Hyperketosis, hyperketonemia, hypoglycemia, insulin resistance, insulin deficiency, undernourishment, starvation



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>Sammanfattning</b> .....	<b>1</b>
<b>Summary</b> .....	<b>2</b>
<b>Inledning</b> .....	<b>3</b>
<b>Material och metoder</b> .....	<b>3</b>
<b>Litteraturöversikt</b> .....	<b>3</b>
<b>Metabolismen under dräktigheten</b> .....	<b>3</b>
<b>Undernäring som en orsak till dräktighetstoxikos</b> .....	<b>4</b>
Behandling och förebyggande .....	5
<b>Bristfälligt energiutnyttjande som en orsak till dräktighetstoxikos</b> .....	<b>6</b>
Insulinbrist eller insulinresistens .....	7
Insulin som behandling .....	7
<b>Diskussion</b> .....	<b>8</b>
<b>Referenser</b> .....	<b>12</b>



## **SAMMANFATTNING**

Dräktighetstoxikos är en metabolisk sjukdom som framför allt drabbar högdräktiga tackor med fler än ett foster. Sjukdomen karakteriseras av flera ämnesomsättningsrubbningar men orsak och patogenes till sjukdomen är fortfarande inte helt känd. Det är därför svårt att förebygga sjukdomen och behandla tackorna på rätt sätt, vilket gör att många tackor som drabbas av dräktighetstoxikos inte överlever utan dör efter några dagar med symptom. Syftet med litteraturstudien var att belysa de två mest omtalade teorierna, undernäring och bristfälligt energiutnyttjande, som orsaker till varför dräktighetstoxikos uppkommer. Den första bygger på att sjukdomen orsakas av undernäring hos tackorna och karakteriseras av hypoglykemi och hyperketonemi. Sjukdomen utlöses av att tackan blir stressad av yttre faktorer och att hon inte har möjlighet att möta de glukoskrav som flera foster ställer på henne. Ofta orsakas dräktighetstoxikos av att tackorna har energibrist på grund av felaktig utfodring. En viktig förebyggande faktor är därför att tidigt under dräktigheten utfodra tackan efter hennes hull och hur många foster hon bär. Den andra teorin bygger på bristfälligt energiutnyttjande genom insulinresistens eller insulinbrist hos tackorna, vilket bland annat ger höga nivåer av ketonkroppar i plasman. Ketonkropparna trycker ner glukosproduktionen hos tackan, vilket leder till en negativ spiral. Tackan får tillräckligt med energi via fodret, men hennes metabolism är suboptimal vilket leder till att sjukdomen utvecklas.

Hypotesen som presenteras här är att dräktighetstoxikos skulle kunna vara två olika sjukdomar, som beror på olika orsaker men som ger likande symptom. Då sjukdomen är komplex och många frågetecken kvarstår är det viktigt att göra fler studier för att i framtiden kunna förebygga sjukdomen och behandla drabbade tackor.

## **SUMMARY**

Pregnancy toxaemia is a metabolic disease that primarily develops in ewes pregnant with multiple foetuses. Affected ewes get very ill and many of them, even when treated, do not survive. Causes and pathogenesis of the disease is not fully known, therefore the aim of this Bachelor's thesis was to clarify the two main theories. The first theory is characterised by inadequate feed provision to the ewe during the late part of the pregnancy, where she is not able to satisfy the high energy demands from the foetuses, and then becomes hypoglycaemic and develops hyperketosis. It is important to prevent the disease by supplying the right amount of feed to the ewe according to her body condition and the number of foetuses she is carrying. In the second theory it is not the energy supply that is causing the problem, instead the energy utilization. The sick ewe has insulin deficiency or insulin resistance, which contributes to decreased level of glucose in peripheral tissues and ketone body formation. The ketone bodies suppress the glucose production in the ewe and contributes to a negative spiral

The hypothesis presented in this thesis is that pregnancy toxaemia may be two diseases with different causes and pathogenesis, but with the same symptoms. Still, many questions are unanswered and more studies are required. It is important that we in the future are able to prevent the disease and treat affected ewes successfully.



## INLEDNING

Tackor, framförallt om de bär på mer än ett lamm, kan drabbas av den metaboliska sjukdomen dräktighetstoxikos. Sjukdomen uppträder under sista tredjedelen av dräktigheten, då lammen växer som mest (Marteniuk & Herdt 1988). Dräktighetstoxikos kan innebära flera ämnesomsättningsrubbnings; hypoglykemi eller hyperglykemi, hyperketonemi samt förhöjda nivåer av fria fettsyror. Vid obduktion av tackan påträffas ofta leverförfettning (Wastney et al., 1983; Henze et al., 1998). Om en tacka inte längre kan följa med flocken och visar tecken på anorexi kan det vara tidiga symptom på att hon är drabbad av dräktighetstoxikos. Tackan får senare neurologiska symptom; ofrivilliga ryckningar, blir vinglig och kan uppfattas som blind och nedstämd. Till slut blir tackan liggande och kan inte resa sig. Hon kan börja gnissla tänder och få spasmer. Till sist hamnar tackan i koma och dör redan efter 3 - 4 dagar (Marteniuk & Herdt, 1988). Letaliteten hos tackorna är hög trots att de får behandling, till exempel med glukos intravenöst och vätsketillförsel (Sargison, 2007).

Då patogenesen för sjukdomen inte är helt klarlagd var syftet med den här litteraturstudien att belysa de olika teorierna, undernäring och bristfälligt energiutnyttjande som orsak till varför dräktighetstoxikos uppkommer. Det är viktigt att reda ut vad sjukdomen beror på för att kunna behandla tackorna och framförallt för att kunna förebygga sjukdomen.

## MATERIAL OCH METODER

Databaser som använts för att hitta referenser till litteraturoversikten är: Pubed, Web of Knowledge, Google Scholar samt SLU-bibliotekets söktjänst Primo. De sökbegrepp som har kombinerats på olika sätt är: "ewe", "ovine", "pregnancy toxemia", "ketosis", "toxicosis", "insulin" och "insulin resistance". Några referenser erhöles från Statens veterinärmedicinska anstalts hemsida med information om dräktighetstoxikos. Resterande litteratur har påträffats i referenserna hos funna vetenskapliga artiklar.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Metabolismen under dräktigheten

Idisslarnas viktigaste glukoskälla är propionsyra som bildas i reticulorumen av kolhydratfermenterande mikrober och omvandlas till glukos via glukoneogenes i levern (Sjaastad et al., 2010). Glukosproduktionen hos dräktiga tackor ökar i slutet av dräktigheten, med 20 % hos de tackor som bär ett lamm och med drygt 40 % hos de tackor som bär på tvillingar, jämfört med icke dräktiga tackor vid samma foderintag (Wilson et al., 1983). Normalt sker en hormonellt reglerad omställning av ämnesomsättningen under dräktigheten som leder till att kroppsfett bryts ner för att försörja fostren med glukos (Hammarberg, 2008), vilket gör att dräktiga tackor har en högre koncentration fria fettsyror i plasman än icke dräktiga tackor (Mazur et al., 2009).

Om tackan inte får tillräckligt med näring måste hon ställa om sin kropp till svält. Andelen propionsyra minskar i plasman och lipolytiska hormoner aktiveras, vilket gör att triglycerider bryts ner i en högre omfattning från fettvävnaden och koncentrationen av fria fettsyror i

plasman ökar (Sjaastad et al., 2010). Levercellerna tar upp fettsyror och bildar acetylkoenzym A (acetyl-CoA) som kan användas till energi. Vid höga nivåer av lipider och låga nivåer av oxaloacetat, som bildas från propionat, kan inte hela mängden acetyl-CoA oxideras utan viss mängd används till att syntetisera ketonkroppar; acetoacetat, aceton och  $\beta$ -hydroxybutyrat (Sargison, 2007). Flera vävnader, förutom levern, kan senare omvandla tillbaka ketonkropparna till acetyl-CoA och använda dem som energi. Normalt hos idisslare som inte är dräktiga eller lakterar kommer huvuddelen av ketonkropparna från epitelet i förmagarna där  $\beta$ -hydroxybutyrat bildas från det absorberade butyratet (Harmeyer et al., 2006). Om plasmakoncentrationen av ketonkropparna överstiger 0,6 - 0,7 mmol/l utsöndras de i urinen (Lynch & Jackson, 1983), eller utsöndras i utandningsluften och i mjölken om tackan lakterar (Sjaastad et al., 2010). Normala nivåer av  $\beta$ -hydroxybutyrat i plasma hos dräktiga tackor är < 0,8 mmol/l och tackor med > 1,6 mmol/l kan betraktas som gravt undernärda (Sargison, 2007). Tackor som lider av dräktighetstoxikos har ofta höga nivåer av  $\beta$ -hydroxybutyrat som kan mätas i blodet och urinen (Marteniuk & Herdt, 1988), nivåerna ligger ofta > 3,0 mmol/l i plasma när tackan utvecklar symptom (Andrews, 1997). Ketonkroppar är starka syror vilket gör att tackorna drabbas av ketoacidosis (Sargison, 2007).

Normalt kan triglyceriderna förestas i levern och kombineras med andra lipider och proteiner och utsöndras som lipoprotein till blodet (Hammarberg, 2008). Om mobiliseringen av triglycerider från fettvävnaden är för hög, eller om lipoproteiner inte kan utsöndras, ansamlas istället fettsyror i levern. Vid allt för höga nivåer av triglycerider i levern utvecklas fettlever och dess funktion blir då nedsatt (Sjaastad et al., 2010).

### **Undernäring som en orsak till dräktighetstoxikos**

Patogenesen till dräktighetstoxikos är inte helt klarlagd. Den allmänna uppfattningen, som presenteras av Sargison (2007), är att det framförallt är magra eller underutfodrade feta tackor som utsatts för yttre stress som kan drabbas av sjukdomen. Stressen kan till exempel vara väderförändringar, kraftig parasitbörda eller att tackorna har förflyttats vid fel tidpunkt, vilket kan medföra sänkt foderintag som i sin tur utlöser sjukdomen. De svältande tackorna har inte möjlighet att möta de höga glukoskrav som de växande fostren ställer. De tidiga kliniska symptomen beror på hypoglykemisk encefalopati och de senare stadierna av sjukdomen på ketoacidosen och fettleverförändringarna (Andrews, 1997; Sargison, 2007).

Hammarberg (2008) beskriver i sitt kompendium att den grundläggande orsaken till dräktighetstoxikos är felaktig utfodring. Det kan både bero på att lantbrukaren inte har utfodrat tackan tillräckligt med energi i förhållande till antal lamm hon bär på. Den felaktiga utfodringen har då pågått under en längre tid när sjukdomen visar sig kliniskt och sjukdomen är således svår att bota genom enstaka behandlingar med energitillskott intravenöst och/eller oralt. Rekommendationen är att utfodra tackor som bär på ett foster 1,7 gånger sitt normala underhållsbehov, samt 2,2 gånger respektive 2,4 gånger för tackor som bär på två eller tre foster (Bell et al., 2005). Hammarberg (2008) återger också att dräktighetstoxikos kan orsakas av proteinbrist genom felaktig utfodring, där ullavfall och avmagring kan vara tecken på bristen.

Flera studier är uppbyggda på ovanstående teori att dräktighetstoxikos beror på underutfodring och har därför framkallat dräktighetstoxikos-liknande symptom hos tackor genom att svälta dem i sen dräktighet. Tackorna som användes i studierna var alla korsningar mellan olika raser (Tabell 1, Mazur et al., 2009; Sigurdsson, 1988b; Wastney et al. 1983).

*Tabell 1. Sammanställning av studier genomförda på tackor med inducerad dräktighetstoxikos*

Studie	Antal dräktiga tackor	Dagar i dräktighet <sup>a</sup>	Svält (dagar)
Mazur et al (2009)	40 <sup>b</sup>	ca 120	7 <sup>c</sup>
Sigurdsson (1988b)	8	130 <sup>d</sup>	10
Wastney et al. (1983)	41	130	≤ 12 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Då studierna inleddes

<sup>b</sup> Samt 20 icke dräktiga tackor

<sup>c</sup> Restriktiv fodertillgång för 20 st av de dräktiga tackorna

<sup>d</sup> En var dräktig i 110 dagar

<sup>e</sup> Alternativt tills de visade symptom

van Saun (2000) beskriver en fårbesättning som drabbats av flera fall av dräktighetstoxikos, där den enda orsaken som kunde påträffas till utbrottet var att lantbrukaren hade bytt kraftfoder till tackorna. Det nya kraftfodret hade samma energiinnehåll, men saknade bland annat majs som är en bra propionatprekursor, vilket gjorde att tackorna blev något underutfodrade vad gäller glukosprekursoer. I studien framställer van Saun (2000) att det är viktigt att noggrant övervaka tackorna och ge dem välbalanserat foder med bra näringsmässig kvalitet. Wastney et al. (1983) syftade till att visa att det är otillräcklig hastighet i glukoneogenesisen som orsakar sjukdomen och leder till hypoglykemi i de tidiga stadierna. I studien på tackor dräktiga med tvillingar framkallades dräktighetstoxikos genom att låta tackorna vara helt utan foder i 12 dagar eller tills de visade symptom (Tabell 1). Studien visade att glukos-produktionshastigheten var lägre hos tackor som visade symptom på dräktighetstoxikos än hos de som inte hade några symptom.

När tackan drabbas av dräktighetstoxikos kan fostren dö, tackan kan då tillfälligt få högre glukosnivåer i blodet och i vissa fall bli hyperglykemisk (Wastney et al., 1983). Wastney et al. (1983) diskuterar att hyperglykemin kan bero på att tackan har förlorat sin förmåga att upprätthålla glukoshomeostasen, alternativt att dräktigheten hämmar levern att fullständigt utnyttja glukoneogenesisen men när lammen dör ökar förmågan att höja glukosnivåerna. Abort eller kejsarsnitt av fostren kan hjälpa tackan att minska symptomen för dräktighetstoxikos och om förlossningen är nära finns det chans att även rädda lammen (Hammarberg, 2008). De lamm som föds levande kan få en svår start i livet när det finns risk att tackan får problem med agalakti eller att hon dör (Henze et al., 1998). Lynch och Jackson (1983) har visat att lamm vars mödrar hade höga nivåer av ketonkroppar hade en högre risk att dö vid födseln eller strax därefter.

### **Behandling och förebyggande**

Hammarberg (2008) rekommenderar glukos intravenöst och/eller propylenglykol oralt som behandling vid dräktighetstoxikos. I en rapport presenterar Andrews (1997) olika typer av glukosbehandlingar till tackan men också vitamin B injektioner och kortikosteroider som behandling, där B-vitamin skulle hjälpa tackans energimetabolism och kortikosteroiderna

kan öka glukoneogenesen samt trigga aptiten. Andrews (1997) anser dock att svaret på behandlingen ofta är svag, men ju tidigare behandlingen sätts in desto större chans att rädda tackan. Det viktigaste är dock att förebygga att sjukdomen inträffar. En reviewartikel av Fthenakis et al. (2012) beskriver vikten av att diagnostisera hur många lamm tackorna bär på för att sedan gruppera dem och ge dem rätt mängd foder. Sargison (2007) och Andrews (1997) anser också att tackorna bör grupperas efter hull, samt att detta kontrolleras före och under hela dräktigheten, åtminstone två gånger i månaden, för att undvika och ha möjlighet att korrigera underutfodring.

### **Bristfälligt energiutnyttjande som en orsak till dräktighetstoxikos**

Duehlmeier et al. (2013a) anser att det finns flera faktorer som motsäger att den enda orsaken till sjukdomen skulle vara bristande energiutfodring till tackorna. Tackorna har som högst energibehov under laktationen och inte under dräktigheten, men det är under dräktigheten som sjukdomen uppträder. Detta skiljer sig från kor, som kan drabbas av ketos under tidig laktation (Schlumbohm et al. 2008). Vissa raser, till exempel German Blackheaded Mutton (GBM), anses ha en högre predisponering för dräktighetstoxikos (Bickhardt et al., 1998 se Duehlmeier et al., 2013a, s.972), medan finsk lantras anses vara en lågriskras (Duehlmeier et al., 2013a). Vidare har Henze et al. (1998) visat att endast 40 % av tackor med spontan dräktighetstoxikos hade hypoglykemi. I studien diskuteras att hypoglykemin är en följd av hyperketonemin och inappetensen, snarare än en orsak till sjukdomen. Energiutnyttjandet hos tackan är en troligare primär orsak till sjukdomen än energiförsörjningen (Duehlmeier et al., 2013a). Everts och Kuipers (1983) resultat stödjer den teorin och visade att spontana fall av dräktighetstoxikos uppkom utan att någon skillnad i foderkonsumtionen kunde observeras jämfört med de tackor som inte drabbades av sjukdomen, men som bar på samma antal lamm. I studien diskuteras det att skillnaden kan bero på tackans individuella förmåga att mobilisera sina energireserver och att det är oberoende av hennes energiintag (Everts och Kuiper, 1983).

Henze et al. (1998) fann att tackor med dräktighetstoxikos hade lägre insulinnivå och högre hydroxybutyratkoncentration i plasma jämfört med friska dräktiga tackor. I en studie av Schlumbohm och Harmeyer (2004) diskuteras det om höga nivåer av ketonkroppar kan vara en orsak till dräktighetstoxikos och inte bara ett symptom. Studien utfördes på sju får i tre olika reproduktionsstadier: dräktiga, lakterande samt varken dräktiga eller lakterande. Glukosomsättningen räknades ut efter injektioner av glukos intravenöst, då tackan var obehandlad eller hade inducerad hyperketonemi med Na-DL- $\beta$ -hydroxybutyrat för att höja plasma  $\beta$ -hydroxybutyratnivåerna. Schlumbohm och Harmeyer (2004) kunde bland annat visa hur hyperketonemin sänkte plasmaglukosnivåerna i alla tre stadierna. Studien visade också att glukosomsättningen minskade vid hyperketonemi hos dräktiga och lakterande tackor. När det inte var någon förändring i glukoskraven från fostren eller juvret, tolkar författarna resultaten som att det är leverns glukosproduktion som minskat vid de höga  $\beta$ -hydroxybutyratnivåerna genom negativ feedback på levern. Dock framställer Schlumbohm och Harmeyer (2004) att det initierande steget på den negativa spiralen kan vara mobilisering av energireserver.

Duehlmeier et al. (2013a) beskriver att de främsta predisponerande faktorerna som identifierats för sjukdomen är dräktiga tackor med flera foster, ökande ålder och otillräckligt energiutnyttjande, vilket också presenteras i Rook (2000). Det är framförallt tackans

individuella oförmåga att använda energin och producera glukos, på grund av en förändrad balans i hennes glukoshomeostas, som orsakar sjukdomen (Schumbohm & Harmeyer, 2008). Schumbohm och Harmeyer (2008) diskuterar vidare att den teori, som presenterades tidigare av bland annat Sargison (2007), där tackan blev sjuk för att hon inte lyckades möta den höga glukoskonsumtion hos fostren, inte är orsaken till sjukdomen. Fostrens energikonsumtion och tillväxt har föreslagits vara relativa till hur mycket glukos som finns tillgängligt för dem och därigenom överanstränger de inte moderns energiproduktion (Clapp, 2006 se Schumbohm & Harmeyer, 2008 s. 287). Wastney et al. (1982) hävdar att det är oförmåga hos den individuella tackan att upprätthålla glukoshomeostasen i levern när hon bär på levande foster som orsakar sjukdomen.

### ***Insulinbrist eller insulinresistens***

Insulin är ett viktigt hormon i regleringen av blodsocker och lipolys. Insulinresistens leder till försämrad glukostillförsel till vävnader, ökad lipolys och främjar syntes av ketonkroppar vilket kan ses hos tackor med dräktighetstoxikos (Duehlmeier et al., 2013a). Duehlmeier et al. (2013a) diskuterar om insulinresistensen som visades i studien hos sju dräktiga GBM-tackor kan vara den viktigaste predisponerande faktor till sjukdomen, men det är oklart om insulinresistensen beror på ras, ålder eller energiintag. Sigurdsson (1988a) demonstrerade att dräktiga tackor har lägre insulinnivå i blodet än icke dräktiga tackor och att tackor dräktiga med två lamm hade lägre insulinnivåer än tackor dräktiga med ett lamm. Duehlmeier et al. (2013b) visade att första fasens insulinsvar från pankreas efter glukosbelastning var försämrad hos tackor med dräktighetstoxikos samt att  $\beta$ -hydroxybutyrateliminationen var upphävd. Studien visar att den perifera insulinkänsligheten är försämrad hos tackor med dräktighetstoxikos, vilket stämmer överens med en studie av Wastney et al. (1982). Sigurdssons (1988b) studie på åtta tackor med inducerad dräktighetstoxikos beskriver liknande iakttagelser när två tackor som visade symptom på sjukdomen hade försämrad insulinutsöndring efter glukosbelastning, vilket kan tyda på att inget insulin var preformerat. En översikt över insulinstudier hos tackor presenteras i Tabell 2.

### ***Insulin som behandling***

I en studie av Henze et al. (1998) testades tre olika behandlingsmetoder för att bota tackor med spontan dräktighetstoxikos. Studien visar att de tackor som fick oral behandling med glukosprekursorer tillsammans med elektrolyter (natrium-propionat, kalcium-laktat och kalium-klorid) och de tackor som behandlades med glukos och fruktos intravenöst endast hade en överlevnad på 54 % respektive 63 %. Däremot hade de tackor som fick insulin subkutant tillsammans med glukosprekursorer och elektrolyter en överlevnad på 87 %, samt kortare sjukdomsförlopp jämfört med de två andra behandlingarna. Henze et al. (1998) beskriver också att tackor med dålig prognos för överlevnad oavsett behandling karakteriseras av att de får sjukdomen under tidig dräktighet och har ett snabbt sjukdomsförlopp, minskat foderintag, minskad aktivitet i rumen samt kraftiga neurologiska symptom. Vidare diskuterar Henze et al. (1998) att insulinterapin kan förbättra den antilipolytiska effekten, trots insulinresistens, samt att effekten av insulinet kan påverka foderintaget hos tackorna oberoende av glukosnivåerna i plasma.

Tabell 2. Sammanställning av insulinstudier

Studie	Antal dräktiga tackor	Raser	Dagar i dräktighet <sup>a</sup>	Övrigt
Duehlmeier et al. (2013a)	12	GBM <sup>b</sup> & finsk lantras	90	Hög- och lågriskrackor
Duehlmeier et al. (2013b)	22 <sup>c</sup>	GBM & finsk lantras <sup>d</sup>	130 - 140	Spontan dräktighetstoxikos, hög- och lågriskrackor
Henze et al. (1998)	214	GBM <sup>d</sup>	-	Spontan dräktighetstoxikos
Sigurdsson (1988a)	8	Marsk x Texel	100	Dräktiga med 1 - 2 lamm
Wastney et al. (1982)	16	Perendale x Romney	120	Glukosbelastning och inducerad dräktighetstoxikos

<sup>a</sup> Då studierna inleddes

<sup>b</sup> German Blackheaded Mutton (GBM)

<sup>c</sup> Varav fem med spontan dräktighetstoxikos

<sup>d</sup> Även andra raser förekom

## DISKUSSION

Dräktighetstoxikos är en komplex och allvarlig sjukdom som kan leda till döden för tackor som drabbas. Många forskare har studerat möjliga orsaker till vad sjukdomen beror på för att kunna behandla och förebygga den. Sammanfattningsvis är det framförallt två teorier som framställs som mest troliga; undernäring och bristfälligt energiutnyttjande. Näringsbrist beskrivs hos tackor med låg glukosnivå i blodet där glukoskraven från flera foster är för höga för tackan och fodertillgången inte tillfredsställer tackans energibehov vilket gör att tackorna blir sjuka (Sargison, 2007). Teorin om bristfälligt energiutnyttjande hos tackorna medför istället att vävnader får försämrade glukostillförsel och en ökad syntes av ketonkroppar, vilken kan bero på insulinbrist eller insulinresistens som har visats hos tackor med dräktighetstoxikos (Duehlmeier et al., 2013a). Teorin stöds av Henze et al. (1998) som fann att endast 40 % av tackorna med dräktighetstoxikos var hypoglykemiska. De två teorierna går väldigt mycket in i varandra där energiförsörjningen till tackorna och deras lamm är mycket viktigt, vilket alla studier belyser. Dock tvistas det om det är energiutnyttjande eller energiförsörjningen som utlöser sjukdomen. Det som förefaller troligast efter genomgång av den litteratur som idag finns tillgänglig är att de tackor som drabbas har en försämrade förmåga att mobilisera sina kroppsreserver och utnyttja energin, orsaken kan mycket väl bero på insulinbrist eller insulinresistens. Duehlmeier et al. (2013b) diskuterade att insulinresistensen gör att mängden ketonkroppar ökar i plasma, vilket kan kopplas till Schulmbohm et al. (2004) som beskrev att den höga nivån av ketonkroppar i blodet minskade glukosproduktionen och det bildas en negativ spiral. Dock tycks det behövas ytterligare en faktor för att tippa bågaren, vilket skulle kunna vara näringsbrist eller yttre stress.

En central fråga som forskarna ännu inte har lyckats svara på är varför tackorna slutar att äta, vilket många framställer som ett viktigt steg i sjukdomens utveckling. Några hävdar att den låga glukosnivån i blodet som påverkar aptiten (Sjaastad et al., 2010), andra anger att det

beror på den höga nivån av  $\beta$ -hydroxybutyrat i plasman (Henze et al., 1998) eller att det beror på det minskade utrymmet i abdomen (Andrews, 1997), eller möjligen på grund av olika typer av yttre stress som tackorna utsätts för (Sargison, 2007). Tackans aptitlöshet skulle också kunna bero på den låga insulinnivån eller möjligen ytterligare faktorer som forskarna ännu inte har kunnat påvisa. Ett problem hos många av de studier som det refereras till i denna litteraturöversikt är att de har framkallat dräktighetstoxikos hos tackorna genom att svälta dem. Man har då sett liknande symptom som vid spontan dräktighetstoxikos och tolkat det som att tackorna har fått sjukdomen (Mazur et al., 2009; Sigurdsson, 1988b; Wastney et al. 1983). När man svälter tackorna för att framkalla dräktighetstoxikos förutsätter man också att svält är den utlösande faktorn till sjukdomen. Henze et al. (1998) diskuterar problemet och hävdar att största skillnaden är att i spontana fall av sjukdomen vägrar tackorna äta och har en allvarlig hyperketonemi, medan inducerade fall har tackorna endast har lindrig grad av hyperketonemi och djuren börjar äta igen när de får foder.

En annan aspekt med att svälta djuren är att det är oetiskt. I studien som genomfördes av Wastney et al. (1983) fick tackorna vara helt utan foder tills de visade symptom som liknade dräktighetstoxikos, eller om de inte visade symptom avlivades efter 10 - 12 dagar. En del av tackorna hade döda foster vid obduktionen. Det är inte svårt att tänka sig hur mycket lidande tackorna fick utstå för att Wastney et al. (1983) skulle få resultat. Studier som är gjorda på senare tid, till exempel av Mazur et al. (2009), svälts tackorna istället genom att ge dem en begränsad mängd foder som är mindre än det rekommenderade intaget. Detta kan också vara mycket stressande för djuren, även om de får foder kommer de att vara hungriga under långa perioder.

Studierna som Henze et al. (1998) genomförde var på 254 dräktiga tackor med spontan dräktighetstoxikos, vilket ger en tyngd i resultaten. Dock utfördes insulinbehandlingen endast på 15 djur. Många av de andra studierna som presenteras i litteraturöversikten är utförd på små studiepopulationer < 10 djur (Schlumbohm & Harmeyer, 2004, 2008; Sigurdsson, 1988a, 1988b; Wilson, 1983), vilket gör det svårt att till fullo lita på resultaten då individuella djur kan ha avvikande värden som kan påverka hela studien. Det har dragits stora slutsatser av dessa små studier som andra forskare har byggt vidare sina studier och teorier på. Det är viktigt att göra fler studier på större grupper av djur, helst med spontan dräktighetstoxikos för att kunna dra rätt slutsatser om sjukdomen. Då det finns många faktorer som är predisponerande för sjukdomen; antal lamm tackan bär på, ålder på tackan och ras är det viktigt att välja tackor som är så lika varandra som möjligt till sin studie. Duehlmeier et al. (2013a; 2013b) har koncentrerat sig på att studera hög- och lågriskackor (Tabell 2) medan studier där dräktighetstoxikos har inducerats har använts sig av olika korsningar (Tabell 1).

Oral glukosgiva som behandling till tackor med dräktighetstoxikos (Andrews, 1997; Hammarberg, 2008) är motsägelsefullt om man vill att tackan ska få glukos snabbt till blodet via absorption i tunntarmen, eftersom hos den vuxna tackan deponeras den största delen av glukosen i retikulorumen och metaboliseras av mikrofloran (Sargison, 2007). En injektion av glukos intravenöst som behandling (Hammarberg, 2008) stimulerar insulinfrisättningen och ökar upptaget av glukos i vävnader. Om tackan har problem med insulinbrist eller insulinresistens frisätts inte tillräckligt med insulin eller så svarar inte vävnaderna på insulinet

och cellerna kan inte ta upp glukosen (Sjaastad et al., 2010), vilket gör behandlingen ineffektiv. Även om Henze et al. (1998) visade en övertygande ökad överlevnad hos de 15 tackor som fick insulin tillsammans med glukosprekursorer och elektrolyter, anser Sargison (2007) att behandling med insulin både är obeprövat och oekonomiskt. Mer studier skulle behöva göras angående de olika behandlingarna för att hitta den bästa för tackorna, men som också är ekonomiskt för lantbrukaren. Emellertid är frågan om vad dräktighetstoxikos beror på fortfarande obesvarad. Ytterligare faktorer, som inte har tagits upp i denna litteraturstudie, men som kan påverka utgången av dräktighetstoxikos är bland annat kortisol och kalcium. En del av de referenser som presenterats här har nämnt att de har hittat höga nivåer av kortisol hos tackorna med dräktighetstoxikos, medan andra har nämnt att några av tackorna samtidigt led av hypokalcemi. Det krävs fler studier för att visa i vilken grad de är viktiga eller om de bara är confounders.

När man ställer de två teorierna mot varandra kan man uppleva att det handlar om två olika sjukdomar som historiskt har beskrivits gemensamt eftersom de har liknande symptom. Underutfodringsteorin av sjukdomen kan ha varit vanligare förr när det inte fanns samma kunskap i hur man skulle utfodra dräktiga tackor eller inte hade möjlighet till att öka utfodringen. Tackorna får hypoglykemi och utvecklar hyperketonemi för att försörja sig och fostret, vilket hos vissa ger höga toxiska nivåer och tackan blir sjuk och dör. I dagens samhälle kan tyckas att det är det lätt att få tag i information från internet och andra källor, och även en hobby-lantbrukare har mycket kunskaper om sina djur. Den andra teorin, eller den ”andra sjukdomen”, kan ligga till grund i den ökande produktionen som krävs i dagens fårproduktion. Raserna, oavsett vilken produktion det rör sig om, utvecklas hela tiden för att öka produktionen med så lite omkostnader som möjligt. Tackorna ska helst få många lamm, vilket det avlas mot, och alla ska födas stora och friska. I aveln är det lätt att få med oönskade egenskaper tillsammans med de önskade, till exempel beskriver Duehlmeier et al. (2013a) hur tidigare studier har gjorts där German Blackheaded Mutton verkar ha en högre benägenhet till att få dräktighetstoxikos, medan sjukdomen inte har rapporterats hos tackor av finsk lantras. Båda raserna får många lamm med ungefär samma avvänjningsvikt (Duehlmeier et al. 2013a). När man pratar om att vissa raser är predisponerade för sjukdomen är det intressant att undersöka vad det kan bero på. Det är lätt att misstänka att något genetiskt ligger bakom sjukdomen. Det skulle vara intressant att undersöka om det finns gener hos raser som har hög risk att få dräktighetstoxikos, som saknas hos de raser som sällan drabbas. Om det skulle finnas, kan de vara en bidragande orsak till sjukdomen och det finns då möjlighet att avla bort det.

Den norska Sauehelse (2012), vilket motsvarar den svenska Fårhälsan, delar in dräktighetstoxikos i två undergrupper beroende på vad som orsakar sjukdomen. De anger en undernärningsform och en fettleverform, där undernärningsformen var vanligare förr och att fettleverformen beror på problem med insulinmetabolismen och proteinbrist. En del av det som presenteras av norska Sauehelse (2012) stämmer överens med vad som beskrivs i denna litteraturöversikt. Dock har ingen av de referenser presenterade i den här litteraturöversikten så tydligt delat in sjukdomen i dessa två undergrupper.



Slutsatsen är att dräktighetstoxikos är en komplex sjukdom och många frågetecken är fortfarande obesvarade vad gäller orsaken till sjukdomen, till exempel varför vissa tackor drabbas och inte andra. Den här litteraturstudien presenterade två teorier undernäring och bristfälligt energiutnyttjande, som orsaker till varför sjukdomen uppkommer, men vad som står klart är att fler studier behöver göras för att rädda så många tackor och lamm som möjligt.

## REFERENSER

- Andrews, A. (1997). Pregnancy toxaemia in the ewe. *In Practice*, vol. 19, ss 306-314.
- Bell, A.W., Ferrell, C.L., Freetly, H.C. (2005). Pregnancy and fetal metabolism. I: Dijkstra, J., Forbes, J.M., France, J. (ed.) *Quantitative Aspects of Ruminant Digestion and Metabolism*. 2nd ed. Oxfordshire. CABI publishing, ss. 523-550.
- Bickhardt, K., Henze, P., Ganter, M. (1998). Clinical findings and differential diagnosis in ketosis and hypocalcemia in sheep. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, vol. 105, ss. 413-419.
- Clapp, J.F., 2006. Influence of endurance exercise and diet on human placental development and fetal growth. *Placenta*, vol. 27, ss. 527-534.
- Duehlmeier, R., Fluegge, I., Schwert, B., Ganter, M. (2013a) Post-glucose load changes of plasma key metabolite and insulin concentrations during pregnancy and lactation in ewes with different susceptibility to pregnancy toxaemia. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, vol. 97 ss. 971-985.
- Duehlmeier, R., Fluegge, I., Schwert, B., Ganter, M. (2013b) Insulin sensitivity during late gestation in ewes affected by pregnancy toxemia and in ewes with high and low susceptibility to this disorder. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 27, ss. 359-366.
- Everts, H., Kuiper, K. (1983). Energy intake and pregnancy toxaemia in prolific ewes. *Fifth International Conference on Production Disease in Farm Animals*. Uppsala, Sweden, ss. 133-136.
- Fthenakis, G.C., Arsenosb, G., Brozosb, C., Fragkoua, I.A., Giadinisb, N.D., Giannenas, I., Mavrogiannia, V.S., Papadopoulosb, E., Valasia, I. (2012). Health management of ewes during pregnancy. *Animal Reproduction Science*, vol. 130, ss. 198-212.
- Hammarberg, K. (2008). Dräktighetstoxikos. I: *Fårhålsövård och fårsjukdomar*. Kompendium för veterinärer, i samarbete med Svenska fårhålsövarorden, ss. 91-93.
- Harmeyer, J., Schlumbohm, C. (2006). Pregnancy impairs ketone body disposal in late gestating ewes: implications for onset of pregnancy toxaemia. *Research in Veterinary Science*, vol. 81, ss. 254-264.
- Henze, P., Bickhardt, K., Fuhrmann, H., Sallmann, H.P. (1998). Spontaneous pregnancy toxaemia (ketosis) in sheep and the role of insulin. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, vol. 45, ss. 255-266.
- Lynch, G.P., Jackson, C.Jr. (1983). A method for assessing the nutritional status of gestating ewes. *Canadian Journal of Animal Science*, vol. 63, ss. 603-611.
- Marteniuk, J.M., Herdt, T.H. (1988). Pregnancy Toxemia and Ketosis of Ewes and Does. *The Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice*, vol. 4 (2), ss. 307-329.
- Mazur, A., Ozgo, M., Rayssiguier, Y. (2009). Altered plasma triglyceride-rich lipoproteins and triglyceride secretion in feed-restricted pregnant ewes. *Veterinari Medicina*, vol. 54 (9), ss. 412-418.
- Rook, J.S. (2000) Pregnancy toxemia of ewes, does, and beef cows. *Veterinary Clinics of North America; Food Animal Practice*, vol. 16 (2), ss. 293-317.
- Sargison, N.D. (2007). Pregnancy Toxinemia. I: Aitken I.D. (ed.) *Diseases of Sheep*. 4th ed. Oxford, Blackwell Publishing, ss 359-363.
- Sauehelsenett, Animalia. (2012). *Ovin ketose*. Oslo.  
<http://www.animalia.no/Sauehelsenett/Sjukdommer1/Stoffskiftesjukdommar/Ovin-ketose/>  
 [2014-03-11]
- Schlumbohm, C., Harmeyer, J. (2004). Hyperketonemia impairs glucose metabolism in pregnant and nonpregnant ewes. *Journal of Dairy Science*, vol. 87, ss. 350-358.

- Schlumbohm, C., Harmeyer, J. (2008). Twin-pregnancy increases susceptibility of ewes to hypoglycaemic stress and pregnancy toxemia. *Research in Veterinary Science*, vol. 8, ss. 286-299.
- Sigurdsson, H. (1988a). The effects of pregnancy and feeding on the insulin and glucose concentrations in blood of ewes in late pregnancy. *Acta Veterinaria Scandinavica*, vol. 29, ss. 401-405.
- Sigurdsson, H. (1988b) Susceptibility to pregnancy disease in the ewe and its relation to gestational diabetes. *Acta Veterinaria Scandinavica*, vol. 29, ss. 407-414.
- Sjaastad, Ø.V., Sand, O., Hove, K. (2010). *Physiology of Domestic Animals*. 2nd. ed. Oslo, Scandinavian Veterinary Press, ss. 252-256, 620-638.
- Statens Veterinärmedicinska Anstalt (2011-09-15) *Dräktighetstoxikos*.  
<http://www.sva.se/sv/Djurhalsa1/Far-och-get/Endemiska-sjukdomar-hos-far-ett-urval/Draktighetstoxikos/> [2014-03-04]
- Van Saun, R. J., (2000). Pregnancy toxemia in a flock of sheep. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 217 (10), ss. 1536-1539.
- Wastney, M. E., Arcus, A. C., Bickerstaffe, R., and Wolff, J. E. (1982). Glucose tolerance in ewes and susceptibility to pregnancy toxemia. *Australian Journal of Biological Sciences*, vol. 35, ss. 381-392.
- Wastney, M.E., Wolff, J.E., Bickerstaffe, R. (1983). Glucose Turnover and Hepatocyte Glucose Production of Starved and Toxaemic Pregnant Sheep. *Australian Journal of Biological Sciences*, vol. 36, ss 271-284.
- Wilson, S., MacRae, J.C., Buttery, P.J. (1983) Glucose production and utilization in non-pregnant, pregnant and lactating ewes. *British Journal of Nutrition*, vol. 50, ss. 303-316.